Aus der Dermatologischen Klinik (Hospital-Guraba) der Universität Istanbul
(Direktor: Professor Dr. HULUSI BEHÇET)

Über rezidivierende, aphthöse, durch ein Virus verursachte Geschwüre am Mund, am Auge und an den Genitalien

Von

Professor HULUSI BEHÇET

Mit 9 Abbildungen

Zahlreiche Arbeiten beschäftigen sich mit dem Ursprung der durch ein filtrierbares Virus hervorgerufenen Hauterkrankungen. Bekannt sind unter anderen auf diesem Gebiete die Arbeiten von LIPSCHÜTZ, ebenso die Mitteilungen von KUMMER und NICOLAU auf dem Budapester Kongreß, ferner die Untersuchungen von RAVAUT und FERRAND und schließlich die von P. BLUM über Viruskrankheiten. Aus diesen Arbeiten geht hervor, daß manche Autoren, wie etwa KUMMER, die Aphthen dem Herpes zugesellen. Andere wiederum teilen den Herpes der Gruppe der neuro-dermotropen Infektionen zu.

Es ist einigen Forschern gelungen, die Virusätiologie gewisser aphthöser Erscheinungen sicherzustellen, während andere zu keinen endgültigen Ergebnissen gelangten.

Die Fälle, die im folgenden erörtert werden sollen, wiesen folgendes klinische Bild auf: Läsionen am Mund, an den Genitalien und am Auge. Diese Schäden glichen jedoch nicht den Aphthoiden von POSPISCHIL und den noch wenig erforschten Hautschädigungen, die man häufig bei Kindern antrifft.

Wenn man hinsichtlich ihrer Lokalisation die bei Rückfällen auftretenden Läsionen einzeln untersucht, so ergibt sich, daß sowohl die Mund- wie auch die Genitalsyndrome in jede Gruppe einreihbar sind. So treten beispielsweise in unserem zweiten Falle zuweilen die aphthösen Geschwüre an den Genitalien zuerst auf und lassen zunächst an LIPSCHÜTZ-Geschwüre oder verschiedene Formen von Schleimhautgeschwüren (Esthiomène) denken. Bei den mehrmals im Jahre sich einstellenden Rückfällen treten indessen die Läsionen jeweils gleichzeitig oder nacheinander am Mund, an den Genitalien, an der Bindehaut, ja sogar als Entzündung der Regenbogenhaut auf. Diese Erscheinungen verdienen gesondert untersucht zu werden.

Bei einem der beiden Patienten, die wir seit 20 Jahren in Beobachtung haben, traten in den ersten Jahren anläßlich des Rezidivs sehr schmerzhafte, an Erythema nodosum erinnernde Erscheinungen auf. Sobald die aphthösen Läsionen an Mund und Genitalien im Abflauen waren, verschwanden gleichzeitig auch die Hautläsionen. Bei unseren beiden Fällen, die seit 20 bzw.

seit 7 Jahren periodische Rezidive aufweisen, kann man die aphthösen Erscheinungen nicht als gewöhnliche Aphthen ansehen. Bemerkenswert ist auch die Tatsache, daß die jeweiligen Rezidive der aphthösen Läsionen am Mund oder an den Genitalien (am Penis oder am Scrotum bei Männern, an der Vulva oder der Vagina bei Frauen) mit Entzündungen der Bindehaut einhergingen. Diese Tatsache wie auch die Beobachtung, daß eine lokale Behandlung keine Abhilfe brachte, daß es jedoch durch eine innere Behandlung gelang, die Abstände zwischen den Rückfällen zu vergrößern, lassen darauf hinweisen, daß es sich um eine durch Allgemeininfektion verursachte Krankheit handelt, die den Gesamtorganismus betrifft, und daß die aphthösen Schäden ohne Zusammenhang mit dem Bilde gewöhnlicher Aphthen sind.

Bei der Untersuchung des aphthösen Syndroms haben wir keine Möglichkeit oder auch nur Wahrscheinlichkeit außer acht gelassen. So haben wir etwa bei unserem zweiten Patienten angesichts des ödematösen hypertrophischen Vaginasyndroms das HUGIERsche Syndrom in Erwägung gezogen. Auch Tuberkulose, NICOLAS-FAVREscher Symptomenkomplex, Syphilis, Diphtherie, einfache chronische Vaginageschwüre, veneroide Geschwüre von WALANDER, MACLEAD-DONOVANsche Krankheit, Granuloma nostras von GOUGEROT-BLUM, Dermatitis herpetiformis von DUHRING, Hydroa bullosa superficialis, diabetische Effloreszenzen an den Genitalien wurden in Erwägung gezogen. Die bei den Rezidiven (bei beiden Patienten) auftretenden aphthösen Schädigungen am Mund entsprechen nicht ganz den typischen Aphthen des Mundes. Weiter wurden differentialdiagnostisch in Erwägung gezogen: Erythema exsudativum, Pemphigus, verschiedene Formen von Schleimhautgeschwüren, ja sogar die rezidiv auftretenden, chronischen Hautläsionen von MIKULICZ, wenngleich diese in Art und Entwicklung verschieden sind. Zeitweilig haben wir ferner an Ulcus neuroticum der Schleimhaut (LÖBLOWITZ) gedacht. Von allen diesen Annahmen wurde jedoch angesichts der periodischen Rezidive, der ausschließlichen Lokalisation an der Mundschleimhaut und dem abweichenden klinischen Bilde wieder Abstand genommen. Schon daß das Auge hier in Mitleidenschaft gezogen ist, ließ uns beispielsweise am Bestehen eines Ulcus neuroticum zweifeln.

Das negative Ergebnis aller unserer Untersuchungen und das periodische, teils gleichzeitige, teils sukzessive Auftreten der Läsionen an Mund, Vagina, Scrotum und an den Augen führte uns allmählich zu der Überzeugung, daß es sich um eine Viruskrankheit handele, die den gesamten Organismus betrifft. Meine histologischen Untersuchungen haben bei keinem der beiden Fälle zu einer Aufklärung geführt. Die Schnitte wiesen lediglich eine chronische Entzündung mit Rundzellen und eine Verdickung der Gefäßwände in der Tiefe auf. Auch blieben Schnittserien, die nach verschiedenen Färbungsmethoden behandelt wurden, ergebnislos. Ebenso waren die Untersuchungen auf Tuberkulose und die Impfungen aufs Tier negativ. Aus Anlaß einer neuen Eruption an Mund, Scrotum und Auge in Form eines traumatischen Geschwürs der Hornhaut, der Perikeratitis und als seröse Regenbogenhautentzündung, sah sich unser erster Kranker veranlaßt, sich an die Wiener Professoren FUCHS, SACHS, FINGER und KYRLE zu wenden (1919—1920). Da jedoch auch dieser Versuch keinen Erfolg brachte, kehrte der Kranke nach Istanbul zurück (1920). In Wien hatten, ebenso wie in Istanbul, manche Ärzte die Erscheinungen der Tuberkulose zugeschrieben, während andere einen besonderen Parasiten annahmen. So wurde der Patient mit Gold und triva-

lentem Arsen behandelt. Dank dieser Therapie stellten sich die bislang 4 bis 5mal jährlich auftretenden Rezidive nunmehr seltener ein und die Schmerzen nahmen ab. Kurze Zeit später jedoch traten die üblichen Rezidive wieder auf. Während der jeweiligen Anfälle mit aphthösen Schäden an Mund und Scrotum stellten die Istanbuler Augenärzte zuerst eine Art von traumatischem Geschwür an der Hornhaut fest. Bei den späteren Rezidiven entstand aus der kongestiven Perikeratitis eine unbedeutende Eiteransammlung in der

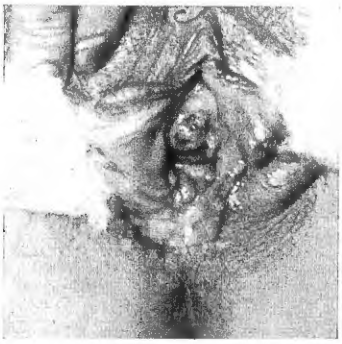


Abb. 1. Aphthöse Geschwüre an den Genitalien bei Pat. L. D.

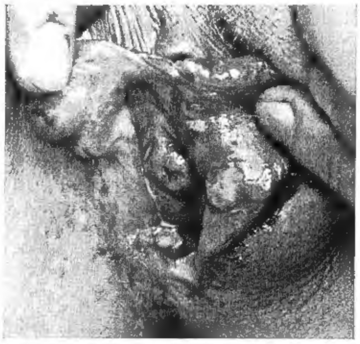


Abb. 2. Bei der gleichen Pat. Rezidive zu verschiedenen Zeiten

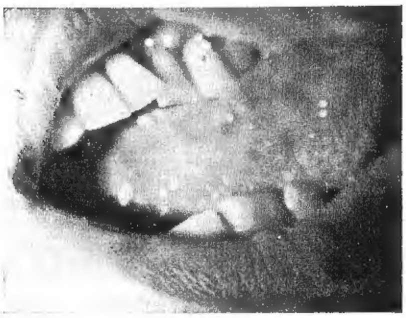


Abb. 3. Aphthöse Erscheinungen im Mund und an der Lippe

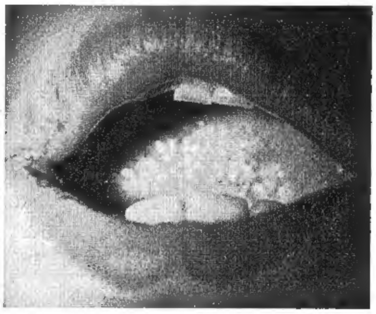


Abb. 4. Rezidive im Mund, an Perlèche erinnernde Erscheinungen

vorderen Augenkammer und schließlich eine seröse Regenbogenhautentzündung mit zeitweiligen Blutungen der Netzhaut. Entsprechend den Auskünften von Professor Niyazi Gözeie wurden in Wien Iridektomien vorgenommen. Zur Zeit ist das linke Auge infolge einer Atrophie des Augapfels fast völlig erblindet, während das rechte Auge kaum noch Lichterscheinungen wahrzunehmen vermag.

Bei unserem ersten Fall handelt es sich um einen Mann von 40 Jahren, gesund, ohne körperliche Fehler, verheiratet und Vater von gesunden Kindern. Unser zweiter Fall ist eine 34jährige, körperlich ganz normale Frau und Mutter gesunder Kinder. Bei dieser Frau (L. D.) begann die Krankheit vor nunmehr 7 Jahren mit Läsionen an der Zunge, die auf die Mandeln, das Gaumensegel und die Lippen übergingen und nach einer gewissen Zeit auch

die Genitalien ergriffen. Die Läsionen am Mund, insbesondere die an den Lippen, erinnerten an sogenannte „Faulecken" (Perlèche) und behinderten die Kranke am Essen und Trinken. Infolgedessen nahm die Patientin bei jedem Rezidiv stark ab. Auch waren die aphthösen, ödematösen Schädigungen der Genitalien sehr schmerzhaft und ergaben stellenweise das Bild von purpuraähnlichen Ekchymosen. Die besonders heftigen Rezidive riefen auch an der Hornhaut Erosionen und eine Episkleritis hervor (Igersheimer-Murat Rami). Die Eruptionen erstreckten sich jeweils auf 20 bis 30 Tage, danach flauten die Erscheinungen langsam ab, der Appetit stellte sich wieder ein, so daß die Kranke den Gewichtsverlust ausglich und ihr Gleichgewicht zurückgewann.

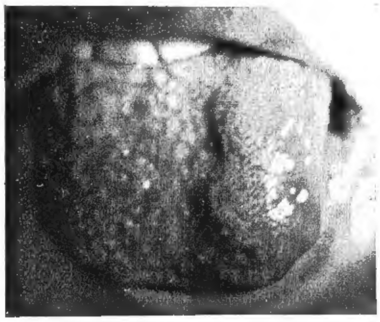


Abb. 5. Aphthöse Erscheinungen auf der Zunge. Rezidive zu verschiedenen Zeiten

Die histologische Untersuchung der Mund- und Genitalläsionen, die Freische Reaktion, Kultur nach Löwenstein, Tierversuche sowie die Untersuchung auf Diphtheriebakterien brachten nur negative Ergebnisse. Auch die innere Untersuchung beider Patienten ergab keinerlei abnorme Befunde: Weder die Röntgenaufnahme der Lunge noch die Untersuchung des Skelettsystems, die qualitative und quantitative Blutuntersuchung sowie die verschiedensten Stoffwechseluntersuchungen zeigten keinen von der Norm abweichenden Befund.



Abb. 6. Mikroskopischer Befund vom Geschwürsgrund. Giemsafärbung

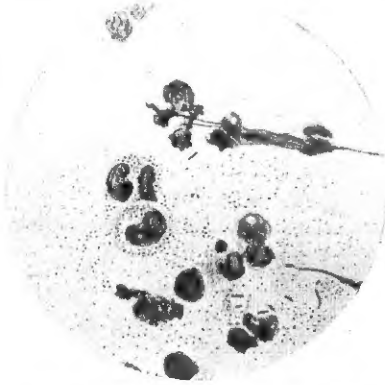


Abb. 7. Wie Abb. 6. Herzbergfärbung

Angesichts des geschilderten klinischen Bildes nahmen wir im Vorjahre die Zusammenarbeit mit Professor Braun, dem Leiter des Mikrobiologischen Institutes der Universität Istanbul, auf. Professor Braun untersuchte die Ausstriche aus den Mund- und Genitalläsionen mikrobiologisch, und zwar jeweils mehrmals bei jedem Rezidiv. In den nach Giemsa und Herzberg gefärbten Ausstrichen unseres zweiten Falles fand er an Elementarkörperchen eines Virus erinnernde Gebilde, die sich in den Ausstrichen unseres ersten Falles in noch größeren Mengen vorfanden. Kontrollehalber untersuchte Professor Braun auch Ausstriche von drei weiteren Kranken meiner Klinik, die ein-

fache aphthöse Geschwüre am Munde oder an den Genitalien zeigten. Er fand aber bei diesen keine an Elementarkörperchen eines Virus erinnernde Gebilde vor. Die Untersuchung unter diesem Gesichtspunkt wird weiter verfolgt, sofern sich Fälle von aphthösen Erscheinungen zeigen.

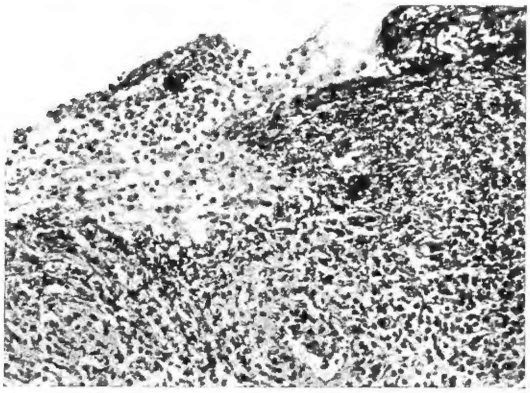


Abb. 8. Mikroskopischer Befund. Vergr. 80fach. Geschwürsrand: rechts unten Fibrinbelag, nach oben zu im Bereich der Geschwürsfläche feinstes Fibrinnetz mit mäßig zahlreichen Leukozyten. Nach links das stark entzündliche infiltrierte Gewebe

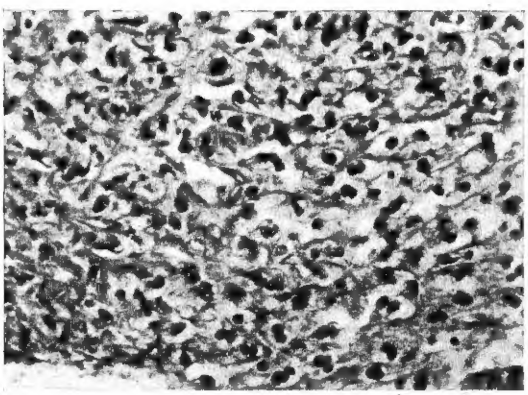


Abb. 9. Mikroskopischer Befund. Vergr. 160fach. Feinmaschiges Fibrinnetz der Geschwürsfläche

Nachstehend die Zusammenfassung unserer gemeinsam mit Prof. BRAUN an die Dermatologische Gesellschaft von Istanbul (Sitzung vom 11. Mai 1937) gemachten Mitteilung.

Mikroskopischer Befund vom Geschwürsgrund bei Frau L. D.:

Gram-Präparat: Reichlich Leukozyten- und Epithelzellen, dazwischen Stäbchen und Kokken.

Die kulturelle Untersuchung ergab, daß es sich bei den Mikroorganismen um Saprophyten handelte.

Giemsa-Präparat: Leukozyten, Epithelzellen, Bakterien und außerdem sehr reichlich außerordentlich kleine, rotviolett gefärbte, rundliche Gebilde, zum Teil extra-, zum Teil intrazellulär gelagert. Die Größe dieser Gebilde entspricht etwa der von Pockenelementarkörperchen.

Vermerkt sei, daß wir zu drei verschiedenen Zeiten das Material von der Patientin entnahmen und jedesmal den gleichen Befund erhoben (siehe Abb. 6). Wegen der Ähnlichkeit der Gebilde mit Elementarkörperchen eines Virus wurden Färbungen mit Viktoriablau nach Herzberg ausgeführt. Auch bei dieser Färbung waren die für Virus verdächtigen Gebilde nachweisbar (siehe Abb. 7).

Um dem Einwand zu begegnen, daß es sich vielleicht um Kunstprodukte handelt, wurden folgende Prüfungen vorgenommen.

Die lufttrockenen Abstriche wurden mit Alkoholäther behandelt, um etwa vorhandene Lipoide zu extrahieren. Bei der nachfolgenden Giemsa- und Herzbergfärbung fanden sich massenhaft virusartige Gebilde.

Weiterhin haben wir die lufttrockenen Abstriche mit 3%iger Essigsäure 1/4 Stunde vorbehandelt, um etwa vorhandene Niederschläge zu beseitigen,

und nachher gefärbt. Trotzdem blieb das Bild unverändert, es fanden sich reichlich an Elementarkörperchen erinnernde Gebilde.

Sind die Präparate mit 3%iger Natronlauge $^1/_4$ Stunde lang vorbehandelt, so sind die Virusgebilde nicht mehr feststellbar. Die Struktur der Leukozyten und Epithelzellen ist dann völlig zerstört.

Nach diesen Befunden liegt die Annahme nahe, daß die vorliegende Infektion auf ein Virus zurückzuführen ist. Selbstverständlich kann dieser Schluß erst gezogen werden, wenn der gleiche Befund bei vielen Kranken derselben Art festgestellt wird. Es muß daran gedacht werden, daß es saprophytische Virusarten gibt, die genau wie die saprophytischen Bakterien in Geschwüren wuchern könnten. Es wird deshalb nötig sein, Geschwüre bekannter Ätiologie (Karzinom, Lues, Tuberkulose usw.) als Kontrollen für alle Färbungen zu benutzen.

Wir haben auch das Virus auf die skarifizierte Kaninchenkornea gebracht, aber wie aus dem Bericht von Professor Igersheimer hervorgeht, keine lokale oder Allgemeininfektion erzielen können. Man wird andere Infektionsarten und andere Tiere bei den weiteren Untersuchungen heranziehen müssen.

Auch in den Präparaten von dem Patienten H., die aus dem Geschwürsgrund angefertigt wurden, sind sowohl in den nach Giemsa, als auch in den nach Herzberg gefärbten Präparaten reichlich an Elementarkörperchen erinnernde Gebilde nachgewiesen worden. Diese gleichen in ihrer Färbung, Größe und Anordnung denen, die wir seinerzeit bei der Patientin mit Genitalgeschwüren gesehen hatten.

In den Ausstrichen, die von dem Patienten Z. und dem Patienten J. aus den aphthösen Erscheinungen im Mund angefertigt wurden, haben wir dagegen in keinem Präparat mit Sicherheit Gebilde nachzuweisen vermocht, die für Elementarkörperchen gehalten werden könnten.

Die beiden Patienten stehen immer noch unter Beobachtung. Beim letzten Rezidiv hatten wir von unserem zweiten Fall eine Probeexzision von den aphthösen, hypertrophischen, ödematösen Geschwüren an den großen Schamlippen entnommen. Es fanden sich nur einfache Veränderungen einer chronischen Entzündung vor, wie wir sie auch selbst früher festgestellt hatten. Zelleinschlüsse besonderer Art fehlen. Histologischer Befund Prof. Obundorfer siehe Abb. 8 u. 9.

In einer zweiten Mitteilung werde ich über die Befunde weiterer Untersuchungen sowie über Tierversuche zur Frage der Virusätiologie dieser geschilderten Krankheitserscheinungen berichten.